



PCT

WIPO

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/01234	Date du dépôt international (jour/mois/année) 17.04.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 19.04.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K39/40		
Déposant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE et al.		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 5 feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Base de l'opinion</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorité</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</p>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 06.11.2003	Date d'achèvement du présent rapport 07.07.2004	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Wagner, R N° de téléphone +49 89 2399-7357 	

PCT/FR 03/01234

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01234

☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendications nos 1-7, 9-18 (toutes partiellement)

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos 1-7,9-18 (toutes partiellement) en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration			
Nouveauté	Oui:	Revendications	1-7 (partiellement), 8(entièrement) , 9-18 (partiellement)
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	4,9,10,13 (toutes partiellement)
	Non:	Revendications	1-3,7(toutes partiellement), 8(entièrement), 9-11,12,14-18 (toutes partiellement)
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-7 (partiellement), 8(entièrement) , 9-18 (partiellement)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01234

Non: Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. Les revendications 1-7, 9-18 (correspondantes aux revendications 1-6, 8-19 déposées avec la demande originale) ne sont pas claires (Article 6 PCT) et n'ont pas de support sur toute l'étendue de l'objet revendiqué car ces revendications comportent un nombre excessif de possibles dérivés de peptides CD4. Même si les revendications indépendantes portent sur un hybride ou un mélange comportant ces possibles dérivés, la portée de l'élément comprenant ces dérivés ne devient pas pour autant plus claire.
Comme la recherche concernant les dérivés des peptides CD4 a été limitée aux dérivés définis par les Seq. Id. No 1 à 18, l'examen a aussi été limité à cet objet recherché (règle 66.1(e) PCT). L'examen est effectuée sur une partie de l'objet des revendications 1-7, 9-18. La revendication 8 est examinée dans son entièreté.

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) PCT quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: WO9204909

D2: Witvrouw et al., General Pharmacology, 1997

2. D1 dévoile l'administration combinée de sulfate de dextrine et de CD4 soluble. D1 dévoile à la page 4 (avant dernier alinéa) que l'agent de l'invention (qui est évidemment le sulfate de dextrine et le CD4 soluble) est présenté dans une composition pharmaceutique, ce qui veut dire que les deux composantes sont mélangées. Le sulfate de dextrine (DS) est un oside polyanionique et anticoagulant qui a une forte activité inhibitrice sur la réplication du VIH in vitro (D2, page 500).

D2 montre qu'un plafond d'activité anti-VIH est atteint pour des polysaccharides sulfatés ayant un poids moléculaire au-delà de 10000. Dans D1 le poids moléculaire utilisé est de 20000, ce qui correspond à peu près à un degré de polymérisation de 100. Le sulfate de dextrine est à considérer comme un équivalent de l'héparine.

L'objet de la revendication indépendante 4 est nouveau car le degré de polymérisation est inférieur à celui dévoilé dans D1. Le problème technique à résoudre consiste en une augmentation de l'inhibition de la liaison du VIH aux cellules en utilisant une composition comprenant à la fois un polyanion équivalent à l'héparine et une molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i. Cet effet est réalisé en utilisant un polyanion équivalent à l'héparine ayant un degré de polymérisation de 10 à 24, c.-à-d. bien inférieur à celui dévoilé dans D1. D1 ne donne aucune indication qu'une diminution du degré de polymérisation d'environ 100 dans D1 vers 10 à 24 pourrait mener à un meilleur effet. Dans D2 (tableau 4) il n'y a pas de différence significative entre l'effet inhibiteur de la cytopathogénicité du VIH-I du dextran sulfate avec un degré de polymérisation de 100 (poids moléculaire environ 20000) et du dextran sulfate avec un degré de polymérisation dans la fourchette revendiquée (dp 10 à 24; poids moléculaire environ 2000 à 4800) dans la revendication 4. L'art antérieur ne donne donc aucune indication qu'une diminution du degré de polymérisation à 10-24 pourrait mener à une augmentation de la liaison du virus VIH aux cellules. L'objet de la revendication 4 implique donc une activité inventive (article 33(3) PCT). Les revendications dépendante 9, 10, 13 et les revendications 5-8, 15, 16, 17, 18 pour autant que celles-ci se rapportent à la revendication 4 et à l'objet recherché (voir alinéa III-1), impliquent également une activité inventive (article 33(3) PCT).

L'objet de la revendication 1 est nouveau car l'art antérieur ne dévoile pas de composition comprenant un polyanion lié à une molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD41 (article 33(2) PCT). La différence entre l'art antérieur le plus proche - D1, qui dévoile une composition comprenant à la fois un polyanion et une molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD41, et l'objet de la revendication 1 consiste dans le fait que les deux éléments sont liés dans la revendication 1. Comme la liaison des deux éléments est une modification évidente, pour deux molécules qui doivent agir au même endroit et comme un

effet technique surprenant n'a pas été montré, une activité inventive ne peut pas être attribuée à l'objet de la revendication 1 (article 33(3) PCT).

Les revendications dépendantes 2, 3, 11,12, 14 et les revendications 5-8, 15-18 pour autant que celles-ci se rapportent à la revendication 1 ne contiennent aucune caractéristique qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications à laquelle elles se réfèrent, définisse un objet qui satisfasse aux exigences du PCT en ce qui concerne l'activité inventive (article 33(3) PCT).

Remarque supplémentaire:

3. L'objet des revendications 1, 2, 3, 11,12, 14 et les revendications 5-8, 15-18 pour autant que celles-ci se rapportent à la revendication 1, n'a pas de support dans la description (article 6 PCT) et n'est pas suffisamment dévoilé sur toute l'étendue revendiquée (article 5 PCT) car la présente demande ne fournit pas à l'homme du métier des informations précises qui lui permettent de déterminer dans quelles conditions exactes un bras espaceur est nécessaire pour garder l'effet combiné des 2 composantes sans avoir une perte d'efficacité due à un encombrement stérique.

REVENDEICATIONS.

1. Composition caractérisée en ce qu'elle comprend un polyanion lié à une molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120 choisie parmi un peptide CD4 ou un dérivé de ce peptide, ou encore un anticorps monoclonal se fixant sur la protéine virale gp120 et capable d'activer ladite protéine gp120 de façon équivalente au peptide CD4.

2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le polyanion est choisi dans le groupe constitué de l'héparine, de l'héparane sulfate, et d'un polyanion équivalent à l'héparine ou à l'héparane sulfate.

3. Composition selon la revendication 2, dans laquelle l'héparine, l'héparane sulfate ou le polyanion équivalent à l'héparine ou à l'héparane sulfate a un degré de polymérisation dp de 10 à 24.

4. Composition caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange :

- d'un polyanion choisi parmi l'héparine, l'héparane sulfate, ou d'un polyanion équivalent à l'héparine ou à l'héparane sulfate, ledit polyanion ayant un degré de polymérisation dp de 10 à 24, et
- d'une molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120 choisie parmi un peptide CD4 ou un dérivé de ce

Best Available Copy

B 13987.3 EE (11/05/04)

34

peptide, ou encore un anticorps monoclonal se fixant sur la protéine virale gp120 et capable d'activer ladite protéine gp120 de façon équivalente au peptide CD4.

5

5. Composition selon la revendication 2 ou 4, dans laquelle l'héparine, l'héparane sulfate ou le polyanion équivalent à l'héparine ou à l'héparane sulfate à un degré de polymérisation dp de 12 à 20.

10

6. Composition selon la revendication 2 ou 4, dans laquelle l'héparine, l'héparane sulfate ou le polyanion équivalent à l'héparine ou à l'héparane sulfate a un degré de polymérisation dp de 15 à 17.

15

7. Composition selon la revendication 1 ou 4, dans laquelle la molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120 est le peptide CD4 de séquence (I) suivante :

20

Cys ou TPA - P¹- Cys - P² - Cys - P³ - Cys - Ala ou
Gln - Gly ou (D)Asp ou Ser - Ser ou His ou Asn -
Xaa^J - Cys - Thr ou Ala - Cys- Xaa^K - NH₂

25

dans laquelle TPA représente l'acide thiopropionique, Xaa^J représente la β-naphthylalanine, la phénylalanine ou la bi-phénylalanine, Xaa^K représente Gly, Val ou Ileu, P¹ représente 3 à 6 acides aminés, P² représente 2 à 4 acides aminés et P³ représente 6 à 10 acides aminés, les acides aminés dans P¹, P² et P³ étant naturels ou non naturels, identiques

30

Best Available Copy

ou différents et P¹, P² et P³ ayant ou non une séquence commune, ledit peptide présentant une conformation en épingle à cheveux β dont le coude β est formé par les résidus acides aminés Ala ou Gln - Gly ou DAsp ou Ser-Ser ou His ou Asn- Xaa^j de sa séquence (A).

8. Composition selon la revendication 7, dans laquelle le peptide CD4 est choisi parmi les séquences IDn°1 à IDn°18 de la liste de séquences annexée.

10

9. Composition selon la revendication 4, dans laquelle le polyanion et la molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120 sont mélangés dans ladite composition en des proportions de 1 à 10 mole(s) de polyanion pour 0,5 à 1,5 mole de molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120.

10. Composition selon la revendication 4, dans laquelle le polyanion et la molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120 sont mélangés dans ladite composition en des proportions de 5 moles de polyanion pour 1 mole de molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120.

11. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le polyanion et la molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120 sont liés entre eux au niveau d'une des extrémités du polyanion.

Best Available Copy

12. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le polyanion et la molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120 sont liés entre eux au moyen d'un bras espaceur de type polyéthylène glycol.

13. Procédé de fabrication d'une composition selon la revendication 4, comprenant les étapes suivantes :

- préparation du polyanion,
- préparation de la molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120,
- mélange du polyanion et de la molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120 préparés de manière à obtenir ladite composition.

14. Procédé de fabrication d'une composition selon la revendication 1, comprenant les étapes suivantes :

- préparation du polyanion,
- préparation de la molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120,
- liaison du polyanion et de la molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120 préparés de manière à obtenir ladite composition.

Best Available Copy

B 13987.3 EE (11/05/04)

37

15. Procédé de fabrication selon la revendication 13 ou 14, dans lequel le polyanion est préparé par dépolymérisation partielle d'héparine ou d'héparane sulfate par une méthode enzymatique ou chimique.

5

16. Procédé de fabrication selon la revendication 13 ou 14, dans lequel la molécule capable d'induire l'exposition de l'épitope CD4i de la protéine virale gp120 étant un peptide, celui-ci est préparé par

10 synthèse chimique en phase solide ou par recombinaison génétique.

10

17. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 ou 4 pour la préparation d'un

15 médicament.

15

18. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 ou 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du sida.

20

Best Available Copy



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/001234	International filing date (day/month/year) 17 avril 2003 (17.04.2003)	Priority date (day/month/year) 19 avril 2002 (19.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 39/40		
Applicant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>5</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 06 novembre 2003 (06.11.2003)	Date of completion of this report 07 July 2004 (07.07.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Translation

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Intern application No.

PCT/FR2003/001234

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-35 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-18 _____, filed with the letter of _____ 11 May 2004 (11.05.2004)
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/6-6/6 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☒ the claims, Nos. _____ 19 _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/001234

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-7, 9-18 (all partially)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-7, 9-18 (all partially)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III.1.

**Non-establishment of opinion with regard to novelty,
inventive step and industrial applicability**

Claims 1 to 7 and 9 to 18 (corresponding to claims 1 to 6 and 8 to 19 submitted with the original application) are unclear (PCT Article 6) and are not supported across the full scope of the claimed subject matter, since these claims include an excessive number of possible CD4 peptide derivatives. Although the independent claims are directed to a hybrid or a mixture comprising these possible derivatives, the scope of the element including these derivatives is not any clearer.

Since the search relating to the CD4 peptide derivatives was restricted to the derivatives defined by SEQ ID NOS:1 to 18, the examination has also been likewise restricted (PCT Rule 66.1(e)). The examination has been carried out with regard to part of the subject matter of claims 1 to 7 and 9 to 18. Claim 8 has been examined in full.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/01234

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-7 (in part), 8 (in full), 9-18 (in part)	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	4, 9, 10, 13 (all in part)	YES
	Claims	1-3, 7 (all in part), 8 (in full), 9-11, 12, 14-18 (all in part)	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7 (in part), 8 (in full), 9-18 (in part)	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO9204909

D2: Witvrouw et al., General Pharmacology, 1997

2. D1 discloses the combined administering of dextrin sulphate and soluble CD4. D1 indicates (page 4, penultimate paragraph) that the agent of the invention (which is clearly the dextrin sulphate and the soluble CD4) is in the form of a pharmaceutical composition, which means that the two components are mixed. The dextrin sulphate (DS) is a polyanionic oside and anticoagulant which has a highly inhibitory effect on HIV replication *in vitro* (D2, page 500).

D2 shows that a maximum anti-HIV effect is achieved for sulphated polysaccharides having a molecular weight of more than 10000. D1 uses a molecular weight of 20000, which approximately corresponds to a degree of polymerisation of 100. The dextrin sulphate should be regarded as an equivalent to heparin.

The subject matter of independent claim 4 is novel, since the degree of polymerisation is less than that disclosed in D1. The technical problem to be solved consists in increasing inhibition of the link between HIV and cells using a composition containing both a polyanion equivalent to heparin and a molecule that can induce exposure of the CD4i epitope. This effect is achieved using a polyanion equivalent to heparin and which has a degree of polymerisation of 10 to 24, i.e. much lower than that disclosed in D1. D1 does not indicate that a reduction in the degree of polymerisation of approximately 100 in D1 to 10 to 24 could produce a better effect. In D2 (table 4), there is no significant difference between the HIV-1 cytopathogenicity inhibiting effect of dextran sulphate with a degree of polymerisation of 100 (molecular weight approximately 20000) and that of dextran sulphate with a degree of polymerisation in the range claimed (dp 10 to 24; molecular weight approximately 2000 to 4800) in claim 4. The prior art thus does not indicate that a reduction in the degree of polymerisation to 10 to 24 could increase inhibition of the link between the HIV virus and cells. The subject matter of claim 4 therefore involves an inventive step (PCT Article 33(3)). Dependent claims 9, 10 and 13 and claims 5 to 8, 15, 16, 17 and 18, insofar as they relate to claim 4 and the searched subject matter (see Box III.1), also involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

The subject matter of claim 1 is novel, since the prior art does not disclose a composition containing a polyanion linked to a molecule that can induce exposure of the CD4i epitope (PCT Article 33(2)).

The difference between the closest prior art, D1, which discloses a composition containing both a polyanion and a molecule that can induce exposure of the CD4i epitope, and the subject matter of claim 1 is that the two elements are linked in claim 1. Since the linking of the two elements is an obvious modification for two molecules which should be active in the same location and since no surprising technical effect has been demonstrated, the subject matter of claim 1 cannot be considered to involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

Dependent claims 2, 3, 11, 12 and 14 and claims 5 to 8 and 15 to 18, insofar as they relate to claim 1, do not contain any features which, when combined with the features of any one of the claims to which they refer, define subject matter that complies with the PCT requirements for inventive step (PCT Article 33(3)).

Additional comment:

3. The subject matter of claims 1, 2, 3, 11, 12 and 14 and of claims 5 to 8 and 15 to 18, insofar as they relate to claim 1, is not supported by the description (PCT Article 6) and is not sufficiently disclosed across the entire scope claimed (PCT Article 5) because the present application does not provide a person skilled in the art with the precise information required to determine the exact conditions in which a spacer is necessary for maintaining the combined effect of the two components without any loss in efficiency resulting from steric hindrance.